

- (320) Oberdörster, G.; Sharp, Z.; Atudorei, V.; Elder, A.; Gelein, R.; Lunts, A.; Kreyling, W.; Cox, C. *J. Toxicol. Environ. Health A***2002**, *65*, 1531.
- (321) Georgin, D.; Czarny, B.; Botquin, M.; Mayne-L'hermite, M.; Pinault, M.; Bouchet-Fabre, B.; Carriere, M.; Poncy, J. L.; Chau, Q.; Maximilien, R.; Dive, V.; Taran, F. *J. Am. Chem. Soc.***2009**, *131*, 14658.
- (322) Wang, H.; Wang, J.; Deng, X.; Sun, H.; Shi, Z.; Gu, Z.; Liu, Y.; Zhao, Y. *J. Nanosci. Nanotechnol.***2004**, *4*, 1019.
- (323) Guo, J.; Zhang, X.; Li, Q.; Li, W. *Nucl. Med. Biol.***2007**, *34*, 579.
- (324) Zharov, V. P.; Galanzha, E. I.; Shashkov, E. V.; Kim, J. W.; Khlebtsov, N. G.; Tuchin, V. V. *J. Biomed. Opt.***2007**, *12*, 051503.
- (325) Barrett, K. E.; Boitano, S.; Brooks, H. Immunity, Infection, & Inflammation. *Ganong's Review of Medical Physiology*, 23rd Edition; The McGraw-Hill Companies, Inc: New York, 2010; pp 63-78.
- (326) Meng, J.; Yang, M.; Jia, F.; Xu, Z.; Kong, H.; Xu, H. *Nanotoxicology***2011**, *5*, 583.
- (327) Pacurari, M.; Qian, Y.; Fu, W.; Schwegler-Berry, D.; Ding, M.; Castranova, V.; Guo, N. L. *J. Toxicol. Environ. Health A***2012**, *75*, 129.
- (328) Nimmagadda, A.; Thurston, K.; Nollert, M. U.; McFetridge, P. S. *J. Biomed. Mater. Res. A***2006**, *76*, 614.
- (329) Balasubramanian, K.; Burghard, M. *Small***2005**, *1*, 180.
- (330) Portney, N. G.; Ozkan, M. *Anal. Bioanal. Chem.***2006**, *384*, 620.
- (331) Heister, E.; Lamprecht, C.; Neves, V.; Tilmaciu, C.; Datas, L.; Flahaut, E.; Soula, B.; Hinterdorfer, P.; Coley, H. M.; Silva, S. R.; McFadden, J. *ACS Nano***2010**, *4*, 2615.
- (332) Bottini, M.; Rosato, N.; Bottini, N. *Biomacromolecules***2011**, *12*, 3381.
- (333) Liu, Z.; Chen, K.; Davis, C.; Sherlock, S.; Cao, Q.; Chen, X.; Dai, H. *Cancer Res.***2008**, *68*, 6652.

- (334) Sayes, C. M.; Liang, F.; Hudson, J. L.; Mendez, J.; Guo, W.; Beach, J. M.; Moore, V. C.; Doyle, C. D.; West, J. L.; Billups, W. E.; Ausman, K. D.; Colvin, V. L. *Toxicol. Lett.***2006**, *161*, 135.
- (335) Smith, C. J.; Shaw, B. J.; Handy, R. D. *Aquat. Toxicol.***2007**, *82*, 94.
- (336) Prato, M.; Kostarelos, K.; Bianco, A. *Acc. Chem. Res.***2008**, *41*, 60.
- (337) Shvedova, A. A.; Kisin, E. R.; Murray, A. R.; Gorelik, O.; Arepalli, S.; Castranova, V.; Young, S. H.; Gao, F.; Tyurina, Y. Y.; Oury, T. D.; Kagan, V. E. *Toxicol. Appl. Pharmacol.***2007**, *221*, 339.
- (338) Han, S. G.; Andrews, R.; Gairola, C. G. *Inhal. Toxicol.***2010**, *22*, 340.
- (339) Mitchell, L. A.; Gao, J.; Wal, R. V.; Gigliotti, A.; Burchiel, S. W.; McDonald, J. D. *Toxicol. Sci.***2007**, *100*, 203.
- (340) Pulskamp, K.; Diabate, S.; Krug, H. F. *Toxicol. Lett.***2007**, *168*, 58.
- (341) Ji, Z.; Zhang, D.; Li, L.; Shen, X.; Deng, X.; Dong, L.; Wu, M.; Liu, Y. *Nanotechnology***2009**, *20*, 445101.
- (342) Allen, B. L.; Kichambare, P. D.; Gou, P.; Vlasova, II; Kapralov, A. A.; Konduru, N.; Kagan, V. E.; Star, A. *Nano Lett.***2008**, *8*, 3899.
- (343) Allen, B. L.; Kotchey, G. P.; Chen, Y.; Yanamala, N. V.; Klein-Seetharaman, J.; Kagan, V. E.; Star, A. *J. Am. Chem. Soc.***2009**, *131*, 17194.
- (344) Liu, X.; Hurt, R. H.; Kane, A. B. *Carbon N Y***2010**, *48*, 1961.
- (345) Bianco, A.; Kostarelos, K.; Prato, M. *Chem. Commun. (Camb.)***2011**, *47*, 10182.
- (346) Zhao, Y.; Allen, B. L.; Star, A. *J. Phys. Chem. A***2011**, *115*, 9536.
- (347) Kotchey, G. P.; Hasan, S. A.; Kapralov, A. A.; Ha, S. H.; Kim, K.; Shvedova, A. A.; Kagan, V. E.; Star, A. *Acc. Chem. Res.***2012**, *45*, 1770.
- (348) Seabra, A. B.; Paula, A. J.; Duran, N. *Biotechnol. Prog.***2013**, *29*, 1.
- (349) Oberdörster, G.; Oberdörster, E.; Oberdörster, J. *Environ. Health Perspect.***2005**, *113*, 823.

- (350) Zhang, L.; Alizadeh, D.; Badie, B. *Methods Mol. Biol.***2010**, *625*, 55.
- (351) Nygaard, U. C.; Hansen, J. S.; Samuelsen, M.; Alberg, T.; Marioara, C. D.; Løvik, M. *Toxicol. Sci.***2009**, *109*, 113.
- (352) Inoue, K.; Takano, H.; Koike, E.; Yanagisawa, R.; Sakurai, M.; Tasaka, S.; Ishizaka, A.; Shimada, A. *Exp. Biol. Med. (Maywood)***2008**, *233*, 1583.
- (353) Ryman-Rasmussen, J. P.; Tewksbury, E. W.; Moss, O. R.; Cesta, M. F.; Wong, B. A.; Bonner, J. C. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.***2009**, *40*, 349.
- (354) Bihari, P.; Holzer, M.; Praetner, M.; Fent, J.; Lerchenberger, M.; Reichel, C. A.; Rehberg, M.; Lakatos, S.; Krombach, F. *Toxicology***2010**, *269*, 148.
- (355) Salvati, A.; Pitek, A. S.; Monopoli, M. P.; Prapainop, K.; Bombelli, F. B.; Hristov, D. R.; Kelly, P. M.; Åberg, C.; Mahon, E.; Dawson, K. A. *Nat. Nanotechnol.***2013**, *8*, 137.
- (356) Mirshafiee, V.; Mahmoudi, M.; Lou, K.; Cheng, J. Kraft, M. L. *Chem. Commun. (Camb.)***2013**, *49*, 2557.
- (357) Guo, L.; Von Dem Bussche, A.; Buechner, M.; Yan, A.; Kane, A. B.; Hurt, R. H. *Small***2008**, *4*, 721.
- (358) Raven, K. *Nat. Med.***2012**, *18*, 998.
- (359) Wekerle, H.; Flugel, A.; Fugger, L.; Schett, G.; Serreze, D. *Nat. Med.***2012**, *18*, 66.
- (360) Seok, J.; Warren, H. S.; Cuenca, A. G.; Mindrinos, M. N.; Baker, H. V.; Xu, W.; Richards, D. R.; McDonald-Smith, G. P.; Gao, H.; Hennessy, L.; Finnerty, C. C.; López, C. M.; Honari, S.; Moore, E. E.; Minei, J. P.; Cuschieri, J.; Bankey, P. E.; Johnson, J. L.; Sperry, J.; Nathens, A. B.; Billiar, T. R.; West, M. A.; Jeschke, M. G.; Klein, M. B.; Gamelli, R. L.; Gibran, N. S.; Brownstein, B. H.; Miller-Graziano, C.; Calvano, S. E.; Mason, P. H.; Cobb, J. P.; Rahme, L. G.; Lowry, S. F.; Maier, R. V.; Moldawer, L. L.; Herndon, D. N.; Davis, R. W.; Xiao, W.; Tompkins, R. G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.***2013**, *110*, 3507.
- (361) Muller, J.; Huaux, F.; Moreau, N.; Misson, P.; Heilier, J. F.; Delos, M.; Arras, M.; Fonseca, A.; Nagy, J. B.; Lison, D. *Toxicol. Appl. Pharmacol.***2005**, *207*, 221.

(362) Fenoglio, I.; Greco, G.; Tomatis, M.; Muller, J.; Raymundo-Piñero, E.; Béguin, F.; Fonseca, A.; Nagy, J. B.; Lison, D.; Fubini, B. *Chem. Res. Toxicol.* **2008**, *21*, 1690.

(363) Li, N.; Xia, T.; Nel, A. E. *Free Radic. Biol. Med.* **2008**, *44*, 1689.

(364) Mercer, R. R.; Scabilloni, J.; Wang, L.; Kisin, E.; Murray, A. R.; Schwegler-Berry, D.; Shvedova, A. A.; Castranova, V. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* **2008**, *294*, L87.

(365) Shvedova, A. A.; Kisin, E.; Murray, A. R.; Johnson, V. J.; Gorelik, O.; Arepalli, S.; Hubbs, A. F.; Mercer, R. R.; Keohavong, P.; Sussman, N.; Jin, J.; Yin, J.; Stone, S.; Chen, B. T.; Deye, G.; Maynard, A.; Castranova, V.; Baron, P. A.; Kagan, V. E. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* **2008**, *295*, L552.

(366) Foucaud, L.; Wilson, M. R.; Brown, D. M.; Stone, V. *Toxicol. Lett.* **2007**, *174*, 1.

(367) Bihari, P.; Vippola, M.; Schultes, S.; Praetner, M.; Khandoga, A. G.; Reichel, C. A.; Coester, C.; Tuomi, T.; Rehberg, M.; Krombach, F. *Part. Fibre Toxicol.* **2008**, *5*, 14.

(368) Cheng, C.; Muller, K. H.; Koziol, K. K.; Skepper, J. N.; Midgley, P. A.; Welland, M. E.; Porter, A. E. *Biomaterials* **2009**, *30*, 4152.

(369) Hirano, S.; Fujitani, Y.; Furuyama, A.; Kanno, S. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2010**, *249*, 8.

(370) Holt, B. D.; Dahl, K. N.; Islam, M. F. *Small* **2011**, *22*, 2348.

(371) Kim, J. S.; Song, K. S.; Lee, J. H.; Yu, I. J. *Arch. Toxicol.* **2011**, *85*, 1499.

(372) Dutta, D.; Sundaram, S. K.; Teeguarden, J. G.; Riley, B. J.; Fifield, L. S.; Jacobs, J. M.; Addleman, S. R.; Kaysen, G. A.; Moudgil, B. M.; Weber, T. J. *Toxicol. Sci.* **2007**, *100*, 303.

(373) Porter, D. W.; Sriram, K.; Wolfarth, M. G.; Jefferson, A. M.; Schwegler-Berry, D.; Andrew, M. E.; Castranova, V. *Nanotoxicology* **2008**, *2*, 144.

(374) Konduru, N. V.; Tyurina, Y. Y.; Feng, W.; Basova, L. V.; Belikova, N. A.; Bayir, H.; Clark, K.; Rubin, M.; Stolz, D.; Vallhov, H.; Scheynius, A.; Witas, E.;

Fadeel, B.; Kichambare, P. D.; Star, A.; Kisin, E. R.; Murray, A. R.; Shvedova, A. A.; Kagan, V. E. *PLoS One***2009**, *4*, e4398.

(375) Worle-Knirsch, J. M.; Pulskamp, K.; Krug, H. F. *Nano Lett.***2006**, *6*, 1261.

(376) Casey, A.; Herzog, E.; Davoren, M.; Lyng, F. M.; Byrne, H. J.; Chambers, G. *Carbon***2007**, *45*, 1425.

(377) Monteiro-Riviere, N. A.; Inman, A. O.; Zhang, L. W. *Toxicol. Appl. Pharmacol.***2009**, *234*, 222.

(378) Shvedova, A. A.; Kisin, E. R.; Mercer, R.; Murray, A. R.; Johnson, V. J.; Potapovich, A. I.; Tyurina, Y. Y.; Gorelik, O.; Arepalli, S.; Schwegler-Berry, D.; Hubbs, A. F.; Antonini, J.; Evans, D. E.; Ku, B. K.; Ramsey, D.; Maynard, A.; Kagan, V. E.; Castranova, V.; Baron, P. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.***2005**, *289*, L698.

(379) Mukherjee, S.; Ghosh, R. N.; Maxfield, F. R. *Physiol. Rev.***1997**, *77*, 759.

(380) Marsh, M.; McMahon, H. T. *Science***1999**, *285*, 215.

(381) Cherukuri, P.; Bachilo, S. M.; Litovsky, S. H.; Weisman, R. B. *J. Am. Chem. Soc.***2004**, *126*, 15638.

(382) Pantarotto, D.; Briand, J. P.; Prato, M.; Bianco, A. *Chem. Commun. (Camb.)***2004**, *1*, 16.

(383) VanHandel, M.; Alizadeh, D.; Zhang, L.; Kateb, B.; Bronikowski, M.; Manohara, H.; Badie, B. *J. Neuroimmunol.***2009**, *208*, 3.

(384) Shi, X.; von dem Bussche, A.; Hurt, R. H.; Kane, A. B.; Gao, H. *Nat. Nanotechnol***2011**, *6*, 714.

(385) Haniu, H.; Saito, N.; Matsuda, Y.; Kim, Y. A.; Park, K. C.; Tsukahara, T.; Usui, Y.; Aoki, K.; Shimizu, M.; Ogihara, N.; Hara, K.; Takanashi, S.; Okamoto, M.; Ishigaki, N.; Nakamura, K.; Kato, H. *Int. J. Nanomedicine***2011**, *6*, 3295.

(386) Haniu, H.; Saito, N.; Matsuda, Y.; Kim, Y. A.; Park, K. C.; Tsukahara, T.; Usui, Y.; Aoki, K.; Shimizu, M.; Ogihara, N.; Hara, K.; Takanashi, S.; Okamoto, M.; Ishigaki, N.; Nakamura, K.; Kato, H. *Int. J. Nanomedicine***2011**, *6*, 3487.

(387) Yaron, P. N.; Holt, B. D.; Short, P. A.; Lösche, M.; Islam, M. F.; Dahl, K. N. *J. Nanobiotechnology***2011**, *9*, 45.

- (388) Gao, H.; Shi, W.; Freund, L. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2005**, *102*, 9469.
- (389) Tabet, L.; Bussy, C.; Amara, N.; Setyan, A.; Grodet, A.; Rossi, M. J.; Pairon, J. C.; Boczkowski, J.; Lanone, S. *J. Toxicol. Environ. Health A* **2009**, *72*, 60.
- (390) Raffa, V.; Gherardini, L.; Vittorio, O.; Bardi, G.; Ziaei, A.; Pizzorusso, T.; Riggio, C.; Nitodas, S.; Karachalios, T.; Al-Jamal, K. T.; Kostarelos, K.; Costa, M.; Cuschieri, A. *Nanomedicine (Lond)* **2011**, *6*, 1709.
- (391) Al-Jamal, K. T.; Kostarelos, K. *Methods Mol. Biol.* **2010**, *625*, 123.
- (392) Lamm, M. H.; Ke, P. C. *Methods Mol. Biol.* **2010**, *625*, 135.
- (393) Schrand, A. M.; Schlager, J. J.; Dai, L.; Hussain, S. M. *Nat. Protoc.* **2010**, *5*, 744.
- (394) Murr, L. E.; Garza, K. M.; Soto, K. F.; Carrasco, A.; Powell, T. G.; Ramirez, D. A.; Guerrero, P. A.; Lopez, D. A.; Venzor, J., 3rd *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2005**, *2*, 31.
- (395) Mahmoudi, M.; Laurent, S.; Shokrgozar, M. A.; Hosseinkhani, M. *ACS Nano* **2011**, *5*, 7263.
- (396) Mahmoudi, M.; Saeedi-Eslami, S. N.; Shokrgozar, M. A.; Azadmanesh, K.; Hassanlou, M.; Kalhor, H. R.; Burtea, C.; Rothen-Rutishauser, B.; Laurent, S.; Sheibani, S.; Vali, H. *Nanoscale* **2012**, *4*, 5461.
- (397) Laurent, S.; Burtea, C.; Thirifays, C.; Häfeli, U. O.; Mahmoudi, M. *PLoS One* **2012**, *7*, e29997.
- (398) Bianco, A.; Kostarelos, K.; Partidos, C. D.; Prato, M. *Chem. Commun. (Camb.)* **2005**, *5*, 571.
- (399) Bottini, M.; Bruckner, S.; Nika, K.; Bottini, N.; Bellucci, S.; Magrini, A.; Bergamaschi, A.; Mustelin, T. *Toxicol. Lett.* **2006**, *160*, 121.
- (400) Shvedova, A. A.; Castranova, V.; Kisin, E. R.; Schwegler-Berry, D.; Murray, A. R.; Gandelsman, V. Z.; Maynard, A.; Baron, P. *J. Toxicol. Environ. Health A* **2003**, *66*, 1909.

- (401) Kagan, V. E.; Tyurina, Y. Y.; Tyurin, V. A.; Konduru, N. V.; Potapovich, A. I.; Osipov, A. N.; Kisin, E. R.; Schwegler-Berry, D.; Mercer, R.; Castranova, V.; Shvedova, A. A. *Toxicol. Lett.* **2006**, *165*, 88.
- (402) Herzog, E.; Casey, A.; Lyng, F. M.; Chambers, G.; Byrne, H. J.; Davoren, M. *Toxicol. Lett.* **2007**, *174*, 49.
- (403) Balavoine, F.; Schultz, P.; Richard, C.; Mallouh, V.; Ebbesen, T. W.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Intl. Ed.* **1999**, *38*, 1912.
- (404) Muller, J.; Decordier, I.; Hoet, P. H.; Lombaert, N.; Thomassen, L.; Huaux, F.; Lison, D.; Kirsch-Volders, M. *Carcinogenesis* **2008**, *29*, 427.
- (405) Haniu, H.; Saito, N.; Matsuda, Y.; Usui, Y.; Aoki, K.; Shimizu, M.; Ogihara, N.; Hara, K.; Takanashi, S.; Okamoto, M.; Nakamura, K.; Ishigaki, N.; Tsukahara, T.; Kato, H. *J. Nanotechnology* **2012**, *2012*, 937819.
- (406) Isobe, H.; Tanaka, T.; Maeda, R.; Noiri, E.; Solin, N.; Yudasaka, M.; Iijima, S.; Nakamura, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 6676.
- (407) Pumera, M.; Miyahara, Y. *Nanoscale* **2009**, *1*, 260.
- (408) Ambrosi, A.; Pumera, M. *Chemistry (Easton)* **2010**, *16*, 1786.
- (409) Brown, D. M.; Donaldson, K.; Stone, V. *J. Biomed. Nanotechnol.* **2010**, *6*, 224.
- (410) Donaldson, K.; Murphy, F. A.; Duffin, R.; Poland, C. A. *Part. Fibre Toxicol.* **2010**, *7*, 5.
- (411) Murphy, F. A.; Schinwald, A.; Poland, C. A.; Donaldson, K. *Part. Fibre Toxicol.* **2012**, *9*, 8.
- (412) van Berlo, D.; Clift, M. J.; Albrecht, C.; Schins, R. P. *Swiss Med. Wkly.* **2012**, *142*, w13698.
- (413) Petersen, E. J.; Tu, X.; Dizdaroglu, M.; Zheng, M.; Nelson, B. C. *Small* **2013**, *9*, 205.
- (414) Ali-Boucetta, H.; Nunes, A.; Sainz, R.; Herrero, M. A.; Tian, B.; Prato, M.; Bianco, A.; Kostarelos, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 2274.

(415) Chiaretti, M.; Mazzanti, G.; Bosco, S. B., S.; Cucina, A.; Le Foche, F. G.; Carru, A.; Mastrangelo, S.; Di Sotto, A.; Masciangelo, R.; Chiaretti, A. M.; Balasubramanian, C.; De Bellis, G.; Micciulla, F.; Porta, N.; Deriu, G.; Tiberia, A. *J. Phys. Condens. Matter***2008**, *20*, 474203.

(416) Palomäki, J.; Karisola, P.; Pylkkänen, L.; Savolainen, K.; Alenius, H. *Toxicology***2010**, *267*, 125.

(417) Zhang, Q.; Zhou, H.; Yan, B. *Methods Mol. Biol.***2010**, *625*, 95.

(418) Johnston, H. J.; Hutchison, G. R.; Christensen, F. M.; Peters, S.; Hankin, S.; Aschberger, K.; Stone, V. *Nanotoxicology***2010**, *4*, 207.

(419) Rauch, J.; Kolch, W.; Mahmoudi, M. *Sci. Rep.***2012**, *2*, 868.

(420) Pantarotto, D.; Partidos, C. D.; Graff, R.; Hoebeke, J.; Briand, J. P.; Prato, M.; Bianco, A. *J. Am. Chem. Soc.***2003**, *125*, 6160.

(421) Zhang, Y. B.; Kanungo, M.; Ho, A. J.; Freimuth, P.; van der Lelie, D.; Chen, M.; Khamis, S. M.; Datta, S. S.; Johnson, A. T.; Misewich, J. A.; Wong, S. S. *Nano Lett.***2007**, *7*, 3086.

(422) Salvador-Morales, C.; Flahaut, E.; Sim, E.; Sloan, J.; Green, M. L.; Sim, R. B. *Mol. Immunol.***2006**, *43*, 193.

(423) Ge, C.; Du, J.; Zhao, L.; Wang, L.; Liu, Y.; Li, D.; Yang, Y.; Zhou, R.; Zhao, Y.; Chai, Z.; Chen, C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.***2011**, *108*, 16968.

(424) Cedervall, T.; Lynch, I.; Lindman, S.; Berggård, T.; Thulin, E.; Nilsson, H.; Dawson, K.; A.; Linse, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.***2007**, *104*, 2050.

(425) Mahmoudi, M.; Lynch, I.; Ejtehadi, M. R.; Monopoli, M. P.; Bombelli, F. B.; Laurent, S. *Chem. Rev.***2011**, *111*, 5610.

(426) Rauch, J.; Kolch, W.; Laurent, S.; Mahmoudi, M. *Chem. Rev.***2013**, *113*, 3391.

(427) Walczyk, D.; Bombelli, F. B.; Monopoli, M. P.; Lynch, I.; Dawson, K. A. *J. Am. Chem. Soc.***2010**, *132*, 5761.

(428) Monopoli, M. P.; Walczyk, D.; Campbell, A.; Elia, G.; Lynch, I.; Bombelli, F. B.; Dawson, K. A. *J. Am. Chem. Soc.***2011**, *133*, 2525.

- (429) Mahmoudi, M.; Abdelmonem, A. M.; Behzadi, S.; Clement, J. H.; Dutz, S.; Ejtehadi, M. R.; Hartmann, R.; Kantner, K.; Linne, U.; Maffre, P.; Metzler, S.; Moghadam, M. K.; Pfeiffer, C.; Rezaei, M.; Ruiz-Lozano, P.; Serpooshan, V.; Shokrgozar, M. A.; Nienhaus, G. U.; Parak, W. J. *ACS Nano***2013**, *7*, 6555.
- (430) Shannahan, J. H.; Brown, J. M.; Chen, R.; Ke, P. C.; Lai, X.; Mitra, S.; Witzmann, F. A. *Small***2013**, *9*, 2171.
- (431) Riehemann, K. *Small***2012**, *8*, 1970.
- (432) Kagan, V. E.; Bayir, H.; Shvedova, A. A. *Nanomedicine***2005**, *1*, 313.
- (433) Donaldson, K.; Aitken, R.; Tran, L.; Stone, V.; Duffin, R.; Forrest, G.; Alexander, A. *Toxicol. Sci.***2006**, *92*, 5.
- (434) Roco, M. C. *Ann. N. Y. Acad. Sci.***2006**, *1093*, 1.
- (435) Singh, S.; Nalwa, H. S. *J. Nanosci. Nanotechnol.***2007**, *7*, 3048.
- (436) Zhu, L.; Chang, D. W.; Dai, L.; Hong, Y. *Nano Lett.***2007**, *7*, 3592.
- (437) Szendi, K.; Varga, C. *Anticancer Res.***2008**, *28*, 349.
- (438) Di Sotto, A.; Chiaretti, M.; Carru, G. A.; Bellucci, S.; Mazzanti, G. *Toxicol. Lett.***2009**, *184*, 192.
- (439) Singh, N.; Manshian, B.; Jenkins, G. J.; Griffiths, S. M.; Williams, P. M.; Maffeis, T. G.; Wright, C. J.; Doak, S. H. *Biomaterials***2009**, *30*, 3891.
- (440) Naya, M.; Kobayashi, N.; Mizuno, K.; Matsumoto, K.; Ema, M.; Nakanishi, J. *Regul. Toxicol. Pharmacol.***2011**, *61*, 192.
- (441) Thurnherr, T.; Brandenberger, C.; Fischer, K.; Diener, L.; Manser, P.; Maeder-Althaus, X.; Kaiser, J. P.; Krug, H. F.; Rothen-Rutishauser, B.; Wick, P. *Toxicol. Lett.***2011**, *200*, 176.
- (442) Kisin, E. R.; Murray, A. R.; Keane, M. J.; Shi, X. C.; Schwegler-Berry, D.; Gorelik, O.; Arepalli, S.; Castranova, V.; Wallace, W. E.; Kagan, V. E.; Shvedova, A. A. *J. Toxicol. Environ. Health A***2007**, *70*, 2071.

- (443) Jacobsen, N. R.; Pojana, G.; White, P.; Møller, P.; Cohn, C. A.; Korsholm, K. S.; Vogel, U.; Marcomini, A.; Loft, S.; Wallin, H. *Environ. Mol. Mutagen.***2008**, *49*, 476.
- (444) Wirmitzer, U.; Herbold, B.; Voetz, M.; Ragot, J. *Toxicol. Lett.***2009**, *186*, 160.
- (445) Asakura, M.; Sasaki, T.; Sugiyama, T.; Takaya, M.; Koda, S.; Nagano, K.; Arito, H.; Fukushima, S. *J. Occup. Health***2010**, *52*, 155.
- (446) Lindberg, H. K.; Falck, G. C.; Suhonen, S.; Vippola, M.; Vanhala, E.; Catalan, J.; Savolainen, K.; Norppa, H. *Toxicol. Lett.***2009**, *186*, 166.
- (447) Yang, H.; Liu, C.; Yang, D.; Zhang, H.; Xi, Z. *J. Appl. Toxicol.***2009**, *29*, 69.
- (448) Cveticanin, J.; Joksic, G.; Leskovac, A.; Petrovic, S.; Sobot, A. V.; Neskovic, O. *Nanotechnology***2010**, *21*, 015102.
- (449) Migliore, L.; Saracino, D.; Bonelli, A.; Colognato, R.; D'Errico, M. R.; Magrini, A.; Bergamaschi, A.; Bergamaschi, E. *Environ. Mol. Mutagen.***2010**, *51*, 294.
- (450) Fadeel, B.; Kagan, V. E. *Redox Rep.***2003**, *8*, 143.
- (451) Pacurari, M.; Yin, X. J.; Zhao, J.; Ding, M.; Leonard, S. S.; Schwegler-Berry, D.; Ducatman, B. S.; Sbarra, D.; Hoover, M. D.; Castranova, V.; Vallyathan, V. *Environ. Health Perspect.***2008**, *116*, 1211.
- (452) Vittorio, O.; Raffa, V.; Cuschieri, A. *Nanomedicine***2009**, *5*, 424.
- (453) Haniu, H.; Matsuda, Y.; Takeuchi, K.; Kim, Y. A.; Hayashi, T.; Endo, M. *Toxicol. Appl. Pharmacol.***2010**, *242*, 256.
- (454) Vinzents, P. S.; Møller, P.; Sørensen, M.; Knudsen, L. E.; Hertel, O.; Jensen, F. P.; Schibye, B.; Loft, S. *Environ. Health Perspect.***2005**, *113*, 1485.
- (455) Patlolla, A. K.; Hussain, S. M.; Schlager, J. J.; Patlolla, S.; Tchounwou, P. B. *Environ. Toxicol.***2010**, *25*, 608.
- (456) Sargent, L. M.; Reynolds, S. H.; Castranova, V. *Nanotoxicology***2010**, *4*, 396.
- (457) Karlsson, H. L.; Cronholm, P.; Gustafsson, J.; Möller, L. *Chem. Res. Toxicol.***2008**, *21*, 1726.

- (458) Deng, Z. J.; Liang, M.; Monteiro, M.; Toth, I.; Minchin, R. F. *Nat. Nanotechnol.***2011**, *6*, 39.
- (459) Sarkar, S.; Sharma, C.; Yog, R.; Periakaruppan, A.; Jejelowo, O.; Thomas, R.; Barrera, E. V.; Rice-Ficht, A. C.; Wilson, B. L.; Ramesh, G. T. *J. Nanosci. Nanotechnol.***2007**, *7*, 584.
- (460) He, X.; Young, S. H.; Schwegler-Berry, D.; Chisholm, W. P.; Fernback, J. E.; Ma, Q. *Chem. Res. Toxicol.***2011**, *24*, 2237.
- (461) Witzmann, F. A.; Monteiro-Riviere, N. A. *Nanomedicine***2006**, *2*, 158.
- (462) Yuan, J.; Gao, H.; Ching, C. B. *Toxicol. Lett.***2011**, *207*, 213.
- (463) Haniu, H.; Matsuda, Y.; Usui, Y.; Aoki, K.; Shimizu, M.; Ogihara, N.; Hara, K.; Okamoto, M.; Takanashi, S.; Ishigaki, N.; Nakamura, K.; Kato, H.; Saito, N. *J. Proteomics***2011**, *74*, 2703.
- (464) Snyder-Talkington, B. N.; Pacurari, M.; Dong, C.; Leonard, S. S.; Schwegler-Berry, D.; Castranova, V.; Qian, Y.; Guo, N. L. *Toxicol. Sci.***2013**, *133*, 79.
- (465) Lacerda, L.; Herrero, M. A.; Venner, K.; Bianco, A.; Prato, M.; Kostarelos, K. *Small***2008**, *4*, 1130.
- (466) Helfenstein, M.; Miragoli, M.; Rohr, S.; Muller, L.; Wick, P.; Mohr, M.; Gehr, P.; Rothen-Rutishauser, B. *Toxicology***2008**, *253*, 70.
- (467) ISO 10993. Biological Evaluation of Medical Devices. 2000-2012.
- (468) Shi, H.; Magaye, R.; Castranova, V.; Zhao, J. *Part. Fibre Toxicol.***2013**, *10*, 15.
- (469) Kashuk, K. B.; Haber, E. *Clin. Podiatry***1984**, *1*, 131.
- (470) Parsons, J. R.; Weiss, A. B.; Schenk, R. S.; Alexander, H.; Pavlisko, F. *Foot Ankle***1989**, *9*, 179.
- (471) Moreira-Gonzalez, A.; Jackson, I. T.; Miyawaki, T.; DiNick, V.; Yavuzer, R. *Plast. Reconstr. Surg.***2003**, *111*, 1808.
- (472) Tamimi, F.; Torres, J.; Bassett, D.; Barralet, J.; Cabarcos, E. L. *Biomaterials***2010**, *31*, 2762.
- (473) Goff, T.; Kanakaris, N. K.; Giannoudis, P. V. *Injury***2013**, *44 Suppl 1*, S86.

(474) Ciftcioglu, N.; Aho, K. M.; McKay, D. S.; Kajander, E. O. *Lancet***2007**, *369*, 2078.

(475) Jacobsen, E.; Tønning, K.; Pedersen, E.; Serup, J.; Nielsen, E. *Chemical Substances in Tattoo Ink. Survey of chemical substances in consumer products no.116*. Miljøstyrelsen: København, 2012.

(476) Lehman, J. H.; Terrones, M.; Mansfield, E.; Hurst, K.; Muenier, V. *Carbon***2011**, *49*, 2581.

(477) U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Office of the Commissioner. Considering whether an FDA-regulated product involves the application of nanotechnology: guidance for industry. Regulatory Information. 2011.

(478) ISO/TS 27687: 2008, Nanotechnologies - Terminology and definitions for nano-objects -nanoparticle, nanofibre and nanoplate. 2008.

(479) Chen, Z.; Mao, R.; Liu, Y. *Curr. Drug Metab.***2012**, *13*, 1035.

(480) Mao, H. Y.; Laurent, S.; Chen, W.; Akhavan, O.; Imani, M.; Ashkarran, A. A.; Mahmoudi, M. *Chem. Rev.***2013**, *113*, 3407.

(481) Misra, R. D.; Chaudhari, P. M. *J. Biomed. Mater. Res. A***2013**, *101*, 528.

(482) Ando, K.; Saitoh, A.; Hino, O.; Takahashi, R.; Kimura, M.; Katsuki, M. *Cancer Res.***1992**, *52*, 978.

(483) Long, G. G.; Morton, D.; Peters, T.; Short, B.; Skydsgaard, M. *Toxicol. Pathol.***2010**, *38*, 43.

(484) Boverhof, D. R.; Chamberlain, M. P.; Elcombe, C. R.; Gonzalez, F. J.; Heflich, R. H.; Hernandez, L. G.; Jacobs, A. C.; Jacobson-Kram, D.; Luijten, M.; Maggi, A.; Manjanatha, M. G.; Benthem, J.; Gollapudi, B. B. *Toxicol. Sci.***2011**, *121*, 207.

(485) Urano, K.; Tamaoki, N.; Nomura, T. *Vet. Pathol.***2012**, *49*, 16.

(486) Urano, K.; Suzuki, S.; Machida, K.; Sawa, N.; Eguchi, N.; Kikuchi, K.; Fukasawa, K.; Taguchi, F.; Usui, T. *J. Toxicol. Sci.***2006**, *31*, 407.

(487) Urano, K.; Suzuki, S.; Machida, K.; Eguchi, N.; Sawa, N.; Kikuchi, K.; Hattori, Y.; Usui, T. *J. Toxicol. Sci.***2007**, *32*, 367.

- (488) Palazzi, X.; Kergozien-Framery, S. *Exp. Toxicol. Pathol.***2009**, *61*, 433.
- (489) Madani, S. Y.; Naderi, N.; Dissanayake, O.; Tan, A.; Seifalian, A. M. *Int. J. Nanomedicine***2011**, *6*, 2963.
- (490) Heister, E.; Brunner, E. W.; Dieckmann, G. R.; Jurewicz, I.; Dalton, A. B. *ACS Appl. Mater. Interfaces***2013**, *5*, 1870.
- (491) Madani, S. Y.; Shabani, F.; Dwek, M. V.; Seifalian, A. M. *Int. J. Nanomedicine***2013**, *8*, 941.
- (492) Tang, S.; Tang, Y.; Zhong, L.; Murat, K.; Asan, G.; Yu, J.; Jian, R.; Wang, C.; Zhou, P. *J. Appl. Toxicol.***2012**, *32*, 900.
- (493) The Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD). Six years of OECD work on the safety of manufactured nanomaterials: Achievements and future opportunities. OECD brochure: Overview. 2012.
- (494) Jia, G.; Wang, H.; Yan, L.; Wang, X.; Pei, R.; Yan, T.; Zhao, Y.; Guo, X. *Environ. Sci. Technol.***2005**, *39*, 1378.
- (495) Nerl, H. C.; Cheng, C.; Goode, A. E.; Bergin, S. D.; Lich, B.; Gass, M.; Porter, A. E. *Nanomedicine (Lond)***2011**, *6*, 849.
- (496) Qu, G.; Bai, Y.; Zhang, Y.; Jia, Q.; Zhang, W.; Yan, B. *Carbon***2009**, *47*, 2060.
- (497) Buford, M. C.; Hamilton, R. F., Jr.; Holian, A. *Part. Fibre Toxicol.***2007**, *4*, 6.
- (498) Snyder-Talkington, B. N.; Qian, Y.; Castranova, V.; Guo, N. L. *J. Toxicol. Environ. Health. B Crit. Rev.***2012**, *15*, 468.
- (499) Donaldson, K. *Nanomedicine (Lond)***2006**, *1*, 229.
- (500) Lam, C. W.; James, J. T.; McCluskey, R.; Arepalli, S.; Hunter, R. L. *Crit. Rev. Toxicol.***2006**, *36*, 189.
- (501) Wang, L.; Castranova, V.; Mishra, A.; Chen, B.; Mercer, R. R.; Schwegler-Berry, D.; Rojanasakul, Y. *Part. Fibre Toxicol.***2010**, *7*, 31.
- (502) Palomäki, J.; Välimäki, E.; Sund, J.; Vippola, M.; Clausen, P. A.; Jensen, K. A.; Savolainen, K.; Matikainen, S.; Alenius, H. *ACS Nano***2011**, *5*, 6861.

- (503) Patlolla, A. K.; Berry, A.; Tchounwou, P. B. *Mol. Cell. Biochem.***2011**, 358, 189.
- (504) Sanchez, V. C.; Weston, P.; Yan, A.; Hurt, R. H.; Kane, A. B. *Part. Fibre Toxicol.***2011**, 8, 17.
- (505) Teeguarden, J. G.; Webb-Robertson, B. J.; Waters, K. M.; Murray, A. R.; Kisin, E. R.; Varnum, S. M.; Jacobs, J. M.; Pounds, J. G.; Zanger, R. C.; Shvedova, A. A. *Toxicol. Sci.***2011**, 120, 123.
- (506) Patlolla, A. K.; Berry, A.; May, L.; Tchounwou, P. B. *Int. J. Environ. Res. Public Health***2012**, 9, 1649.
- (507) Atkins, G. J.; Haynes, D. R.; Howie, D. W.; Findlay, D. M. *World J. Orthop.***2011**, 2, 93.
- (508) Blumenfeld, T. J.; McKellop, H. A.; Schmalzried, T. P.; Billi, F. J. *Arthroplasty***2011**, 26, 666 e5.
- (509) Furmanski, J.; Kraay, M. J.; Rinnac, C. M. *J. Arthroplasty***2011**, 26, 796.
- (510) Goldstein, M. J.; Ast, M. P.; Dimaio, F. R. *Orthopedics***2012**, 35, e1119.
- (511) Waewsawangwong, W.; Goodman, S. B. *J. Arthroplasty***2012**, 27, 323 e1.
- (512) Pruitt, L. A.; Ansari, F.; Kury, M.; Mehdizah, A.; Patten, E. W.; Huddlestein, J.; Mickelson, D.; Chang, J.; Hubert, K.; Ries, M. D. *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.***2013**, 101, 476.
- (513) Regis, D.; Sandri, A.; Bartolozzi, P. *Orthopedics***2008**, 31.
- (514) Lee, Y. K.; Yoo, J. J.; Koo, K. H.; Yoon, K. S.; Kim, H. J. *J. Orthop. Res.***2011**, 29, 218.
- (515) Lopes, R.; Philippeau, J. M.; Passuti, N.; Gouin, F. *Clin. Orthop. Relat. Res.***2012**, 470, 1705.
- (516) Traina, F.; De Fine, M.; Bordini, B.; Toni, A. *Hip Int.***2012**, 22, 607.
- (517) Kawano, S.; Sonohata, M.; Shimazaki, T.; Kitajima, M.; Mawatari, M.; Hotokebuchi, T. *J. Arthroplasty***2013**, InPress.

- (518) Koo, K. H.; Ha, Y. C.; Kim, S. Y.; Yoon, K. S.; Min, B. W.; Kim, S. R. *J. Arthroplasty***2013**, InPress.
- (519) Kulkarni, A. G.; Hee, H. T.; Wong, H. K. *Spine J.***2007**, *7*, 205.
- (520) Kurtz, S. M.; Devine, J. N. *Biomaterials***2007**, *28*, 4845.
- (521) Yang, J. J.; Yu, C. H.; Chang, B. S.; Yeom, J. S.; Lee, J. H.; Lee, C. K. *Clin. Orthop. Surg.***2011**, *3*, 16.
- (522) Le, T. V.; Baaj, A. A.; Dakwar, E.; Burkett, C. J.; Murray, G.; Smith, D. A.; Uribe, J. S. *Spine (Phila Pa 1976)***2012**, *37*, 1268.
- (523) Olivares-Navarrete, R.; Gittens, R. A.; Schneider, J. M.; Hyzy, S. L.; Haithcock, D. A.; Ullrich, P. F.; Schwartz, Z.; Boyan, B. D. *Spine J.***2012**, *12*, 265.
- (524) Barz, T.; Lange, J.; Melloh, M.; Staub, L. P.; Merk, H. R.; Kloting, I.; Follak, N. *Spine (Phila Pa 1976)***2013**, *38*, E263.
- (525) Chen, L.; Hu, J.; Shen, X.; Tong, H. *J. Mater. Sci. Mater. Med.***2013**, *24*, 1843.
- (526) Gupta, A.; Woods, M. D.; Illingworth, K. D.; Niemeier, R.; Schafer, I.; Cady, C.; Filip, P.; El-Amin, S. F., 3rd *J. Orthop. Res.***2013**, *31*, 1374.
- (527) European Commission. Proposal for a regulation of the european parliament and of the council on medical devices, and amending directive 2001/83/ec, regulation (ec) no 178/2002 and regulation (EC) No 1223/2009. COM 2012, 542 final.
- (528) Vardharajula, S.; Ali, S. Z.; Tiwari, P. M.; Eroğlu, E.; Vig, K.; Dennis, V. A.; Singh, S. R. *Int. J. Nanomedicine***2012**, *7*, 5361.

Table 1 Proteins of human monoblastic leukemia cells (THP-1) changed by exposure to CNTs as determined by proteomic analysis<sup>a</sup>

Gene ontology term	Proteins
Biosynthetic process	Heat shock protein $\beta$ -1, elongation factor 1- $\delta$ , DNA mismatch repair protein Msh2, 6-phosphogluconate dehydrogenase decarboxylating, triosephosphate isomerase
Signal transduction/cell communication	Elongation factor 1- $\delta$ , DNA mismatch repair protein Msh2, 14-3-3 protein $\gamma$ , serine/threonine-protein phosphatase 2A 55 kDa regulatory subunit B $\alpha$ isoform, protein DJ-1
Carbohydrate metabolic process	6-phosphogluconate dehydrogenase decarboxylating, triosephosphate isomerase, serine/threonine-protein phosphatase PP1- $\alpha$ catalytic subunit, $\alpha$ -ketoglutarate dehydrogenase, neutral $\alpha$ -glucosidase AB
Nucleobase, nucleoside, nucleotide and nucleic acid metabolic process	DNA mismatch repair protein Msh2, 6-phosphogluconate dehydrogenase decarboxylating, triosephosphate isomerase, DNA damage-binding protein 1
Protein metabolic process	Actin related protein 2/3 complex subunit 2, serine/threonine-protein phosphatase PP1- $\alpha$ catalytic subunit, serine/threonine-protein phosphatase 2A 55 kDa regulatory subunit B $\alpha$ isoform, DNA damage-binding protein 1
Catalytic process	6-phosphogluconate dehydrogenase decarboxylating, triosephosphate isomerase, $\alpha$ -ketoglutarate dehydrogenase, DNA

---

	damage-binding protein 1
Multicellular organismal development	DNA mismatch repair protein Msh2, triosephosphate isomerase, 14-3-3 protein $\gamma$ , serine/threonine-protein phosphatase PP1- $\alpha$ catalytic subunit
Response to stress	Heat shock protein $\beta$ -1, DNA mismatch repair protein Msh2, DNA damage-binding protein 1, protein DJ-1
Cell differentiation	Heat shock protein $\beta$ -1, DNA mismatch repair protein Msh2, 14-3-3 protein $\gamma$
Cell cycle	DNA mismatch repair protein Msh2, serine/threonine-protein phosphatase PP1- $\alpha$ catalytic subunit, DNA damage-binding protein 1
Transport	14-3-3 protein $\gamma$ , protein DJ-1
Cell death	Heat shock protein $\beta$ -1, DNA mismatch repair protein Msh2
Organelle organization and biogenesis	Actin related protein 2/3 complex subunit 2, DNA mismatch repair protein Msh2
Translation	Heat shock protein $\beta$ -1, elongation factor 1- $\delta$
Lipid metabolic process	Triosephosphate isomerase

---

<sup>a</sup>Adapted with permission from ref. 463. Copyright 2011 Elsevier.

Table 2 Comparison of characteristics of CNTs and carbon black

Characteristic	CNT	Carbon Black
Composition	High-purity carbon	High-purity carbon
Size	Nano-sized	Nano-sized
Shape	Fibrous particle	Spherical particle
Surface chemistry	Hydrophobic	Hydrophobic

Table 3 Neoplastic changes in rasH2 mice implanted with CNT, carbon black, solvent or N-methyl-N-nitrosourea (MNU) solution<sup>a</sup>

Organ	Diagnosis/total number	control	carbon black	CNT	MNU
		10	10	10	10
Skin (back area)	Papilloma	0	0	0	2
	Keratoacanthoma	0	0	0	0
Skin (face)	Papilloma	0	0	0	3
	Keratoacanthoma	0	0	0	0
Skin (thigh)	Papilloma	0	0	0	1
	Keratoacanthoma	0	0	0	0
Spleen	Inflammatory pseudotumor	0	0	1	0
	Hemangioma	0	1	0	0
Hematopoietic system	Malignant lymphoma	0	0	0	2
	Epithelial thymoma	0	0	0	0
Kidneys	Hemangioma	0	0	0	0
Pancreas	Hemangioma	0	0	0	0
Lungs	Adenocarcinoma	0	0	0	0
	Adenoma	0	1	0	1
	Hemangioma	0	0	0	0
Forestomach	Papilloma	0	0	0	10*
	Basal cell tumor	0	0	0	0
	Squamous cell carcinoma	0	0	0	0

Perineal	Papilloma	0	0	0	5**
----------	-----------	---	---	---	-----

---

\*,\*\* : significant differences at  $p=0.0000054125$  and  $p=0.016254$ , respectively (Fisher's direct method).

<sup>a</sup>Adapted with permission from ref. 98. Copyright 2012 Nature Publishing Group.